

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>25824</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 01/ 00746</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/01/2001</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/01/2000</b>
Anmelder  <b>MELTEC MULTI-EPI TOPE-LIGAND-TECHNOLOGIES GMBH</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

VERÄNDERUNG VON OBERFLÄCHENPROTEINEN DURCH AMINOPEPTIDASE-INHIBITOREN

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

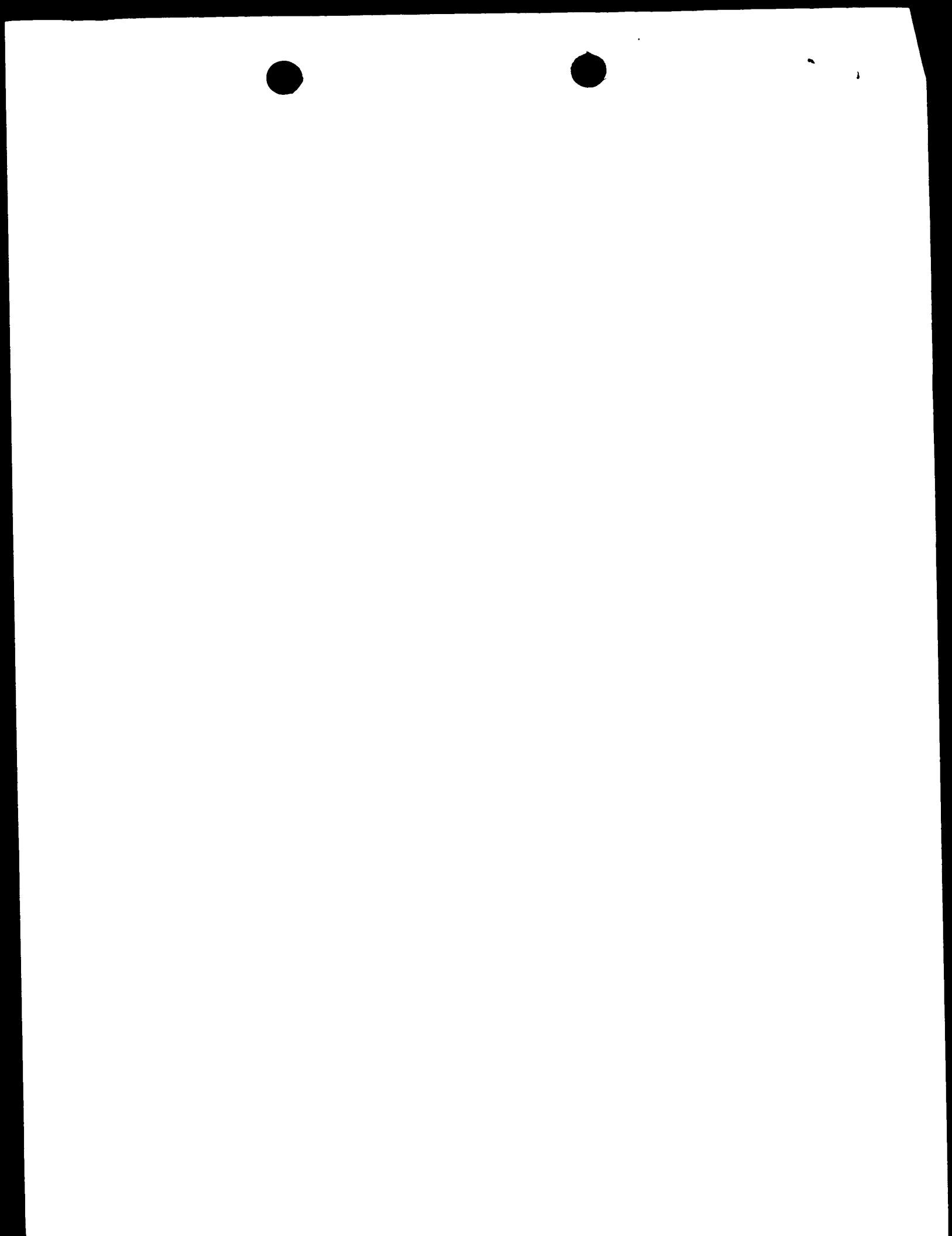
6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.



## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:  
1 - 8

## Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.



## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-8

Verwendung von Aminopeptidasen-Inhibitoren zur Behandlung von Tumor- und Immunkrankheiten

2. Ansprüche: 9-15

Verfahren zur Identifikation von Aminopeptidasen-Inhibitoren mit der Fähigkeit zur Blockierung der Polarisierung von Tumor-/Immunzellen



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K38/48 A61K31/40 G01N33/574 G01N33/50 A61P35/00  
A61P37/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CANCERLIT, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
------------------------	--	--------------------

X	WO 98 44923 A (SLOAN KETTERING INST CANCER ;XU YANG (US); SCHEINBERG DAVID (US)) 15. Oktober 1998 (1998-10-15) *siehe insbesondere Ansprüche, Seite 5, Zeile 18 - Seite 6, Zeile 7; Seiten 14-22* ---	1-8
X	EP 0 167 936 A (MICROBIAL CHEM RES FOUND) 15. Januar 1986 (1986-01-15) *siehe Ansprüche; Seite 6, Zeilen 1-13; Seite 7, Zeilen 9-15; ---	1-8

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>a</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

2. Juli 2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

INSERT B.





## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>YAMAZAKI ET AL.: "Effect of ubenimex on the immune system of patients with hematologic malignancies"</p> <p>BIOMEDICINE &amp; PHARMACOTHERAPY, Bd. 45, Nr. 2-3, 1991, Seiten 105-112, XP000999659</p> <p>*siehe die Zusammenfassung, und Tabellen II,III*</p> <p>---</p>	1-8
X	<p>KAGECHIKA ET AL: "Potent homophthalimide-type inhibitors of B16F10/L5 mouse melanoma cell invasion"</p> <p>BIOLOGICAL PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 22, Nr. 9, 1999, Seiten 1010-1012, XP000986267</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>*siehe insbesondere die Zusammenfassung; Figs.1,2 *</p> <p>---</p>	1-8
X	<p>LENDECKEL ET AL.: "Inhibition of alanyl aminopeptidase induces MAP-kinase p42/ERK42 in the human T cell line KARPAS 299"</p> <p>BIOCHEMICAL BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Bd. 252, Nr. 1, 1998, Seiten 5-9, XP000999102</p> <p>*siehe insbesondere die Zusammenfassung und Fig. 2 *</p> <p>-----</p>	1-8



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 01/00746

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9844923	A	15-10-1998	NONE	
EP 0167936	A	15-01-1986	JP 61015840 A	23-01-1986
			CA 1241601 A	06-09-1988
			DK 301585 A	04-01-1986
			US 4663342 A	05-05-1987
			ZA 8504978 A	26-02-1986



1. Diese Mitteilung ist ein Anhang zur Aufforderung zur Zahlung zusätzlicher Gebühren (Formblatt PCT/ISA/206). Sie unterrichtet über das Ergebnis der internationalen Recherche zu den Teilen der internationalen Anmeldung, die sich auf die in den folgenden Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung beziehen:

1-8

2. Bei dieser Mitteilung handelt es sich nicht um den internationalen Recherchenbericht der nach Artikel 18 und Regel 43 erstellt wird.

3. Zahlt der Anmelder die zusätzlichen Recherchegebühren nicht, so gelten die Angaben in dieser Mitteilung als Ergebnis der internationalen Recherche und werden in dieser Form in den internationalen Recherchenbericht aufgenommen.

4. Zahlt der Anmelder zusätzliche Gebühren, so werden in den Recherchenbericht sowohl die Angaben dieser Mitteilung als auch das Ergebnis der internationalen Recherche zu den übrigen Teilen der internationalen Anmeldung aufgenommen, für die zusätzliche Gebühren entrichtet wurden.

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 44923 A (SLOAN KETTERING INST CANCER ;XU YANG (US); SCHEINBERG DAVID (US)) 15. Oktober 1998 (1998-10-15) *siehe insbesondere Ansprüche, Seite 5, Zeile 18 - Seite 6, Zeile 7; Seiten 14-22*	1-8
X	EP 0 167 936 A (MICROBIAL CHEM RES FOUND) 15. Januar 1986 (1986-01-15) *siehe Ansprüche; Seite 6, Zeilen 1-13; Seite 7, Zeilen 9-15;	1-8
X	YAMAZAKI ET AL.: "Effect of ubenimex on the immune system of patients with hematologic malignancies" BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY, Bd. 45, Nr. 2-3, 1991, Seiten 105-112, XP000999659 *siehe die Zusammenfassung, und Tabellen II, III*	1-8
X	KAGECHIKA ET AL: "Potent homophthalimide-type inhibitors of B16F10/L5 mouse melanoma cell invasion" BIOLOGICAL PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 22, Nr. 9, 1999, Seiten 1010-1012, XP000986267 in der Anmeldung erwähnt *siehe insbesondere die Zusammenfassung; Figs. 1, 2 *	1-8

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

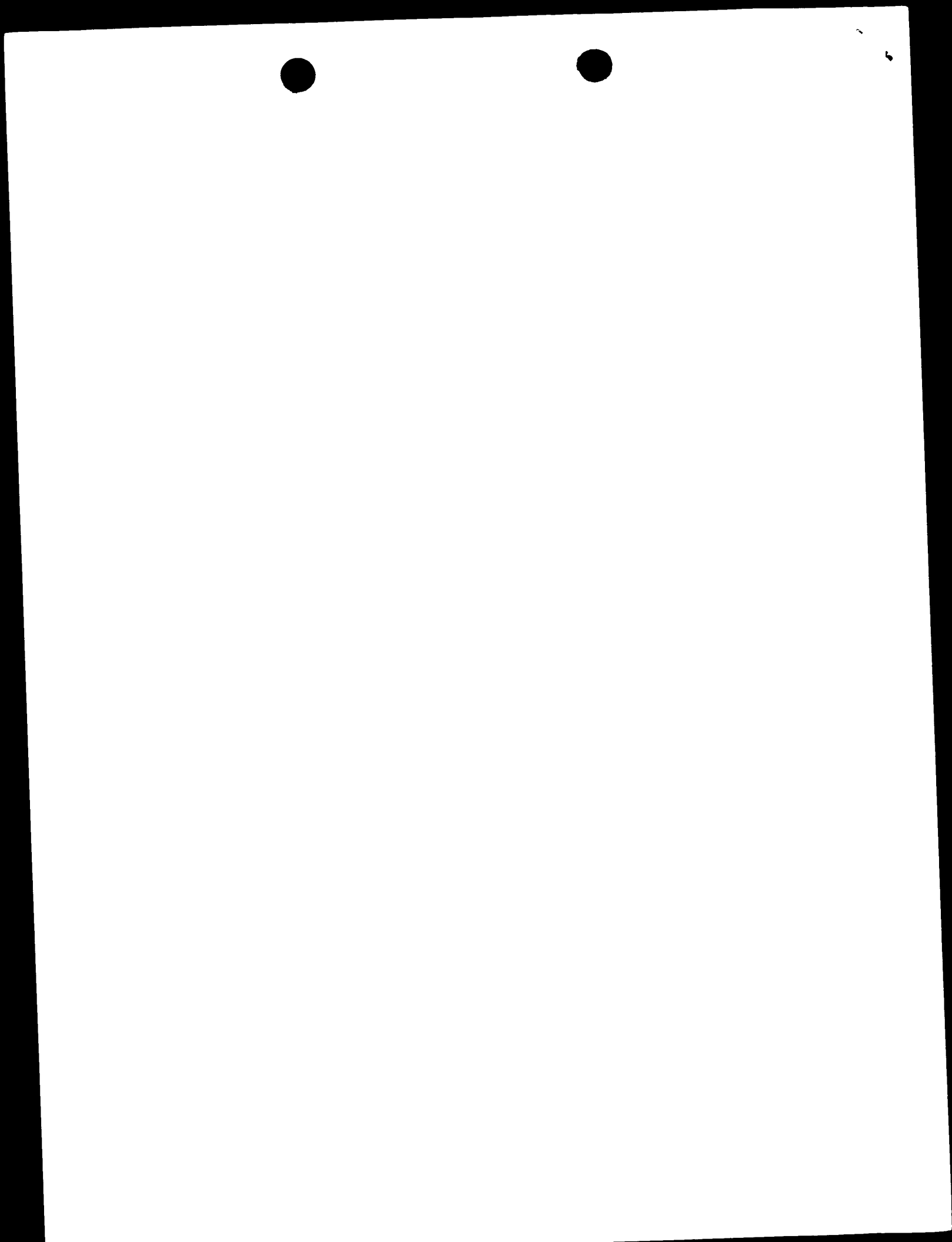
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

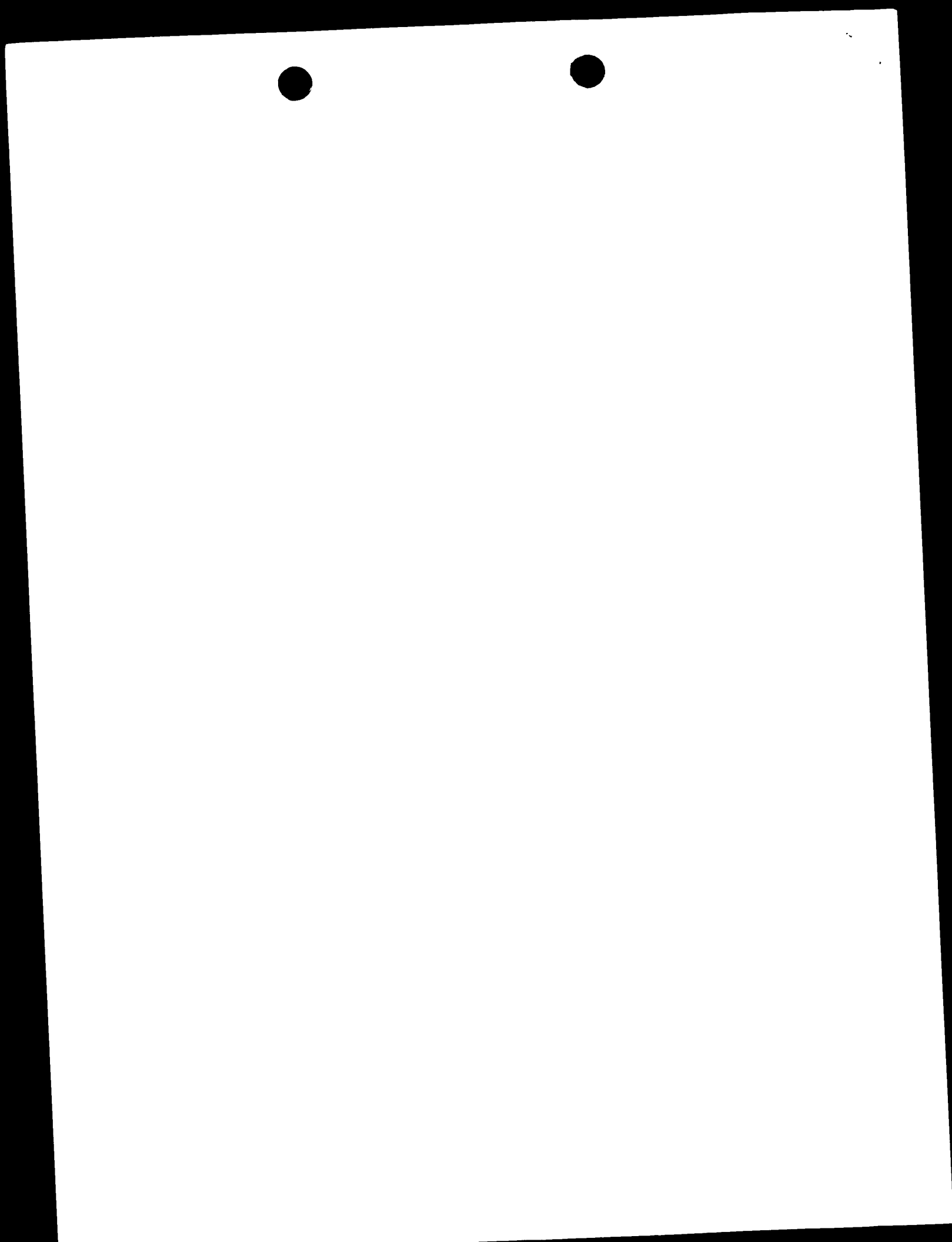
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen diese Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie?	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>LENDECKEL ET AL.: "Inhibition of alanyl aminopeptidase induces MAP-kinase p42/ERK42 in the human T cell line KARPAS 299"</p> <p>BIOCHEMICAL BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Bd. 252, Nr. 1, 1998, Seiten 5-9, XP000999102</p> <p>*siehe insbesondere die Zusammenfassung und Fig. 2 *</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-8





# Anhang Patentfamilie

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00746

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9844923	A	15-10-1998	KEINE	
-----				
EP 0167936	A	15-01-1986	JP 61015840 A	23-01-1986
			CA 1241601 A	06-09-1988
			DK 301585 A	04-01-1986
			US 4663342 A	05-05-1987
			ZA 8504978 A	26-02-1986
-----				



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/00746

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/48 A61K31/40 G01N33/574 G01N33/50 A61P35/00  
A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CANCERLIT, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

X	WO 98 44923 A (SLOAN KETTERING INST CANCER ;XU YANG (US); SCHEINBERG DAVID (US)) 15 October 1998 (1998-10-15) See in particular claims, page 5 line 18 - page 6, line 7; pages 14-22 ---	1-8
---	---	-----

X	EP 0 167 936 A (MICROBIAL CHEM RES FOUND) 15 January 1986 (1986-01-15) See claims; page 6, lines 1-13; page 7, lines 9-15; ---	1-8
---	--	-----

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 July 2001

Date of mailing of the international search report

21 Sep 2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo n.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

INSERT B.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/00746

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YAMAZAKI ET AL.: "Effect of ubenimex on the immune system of patients with hematologic malignancies" BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY, vol. 45, no. 2-3, 1991, pages 105-112, XP000999659 See the abstract, and tables II, III	1-8
X	--- KAGECHIKA ET AL.: "Potent homophthalimide-type inhibitors of B16F10/L5 mouse melanoma cell invasion" BIOLOGICAL PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 22, no. 9, 1999, pages 1010-1012, XP000986267 cited in the application See in particular the abstract Figs.1,2	1-8
X	--- LENDECKEL ET AL.: "Inhibition of alanyl aminopeptidase induces MAP-kinase p42/ERK42 in the human T cell line KARPAS 299" BIOCHEMICAL BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 252, no. 1, 1998, pages 5-9, XP000999102 See in particular the abstract and Fig. 2 -----	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP 01/00746

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1 ☐ Claims Nos. . . . .  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
- 2 ☐ Claims Nos. . . . .  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
- 3 ☐ Claims Nos. . . . .  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
- 4 ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos. . . . .

1-8

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/00746

The International Searching Authority has found that this international application contains several (groups of) inventions as follows:

1. Claims: 1-8

Use of aminopeptidase inhibitors for the treatment of tumor and immune diseases

2. Claims: 9-15

Method for the identification of aminopeptidase inhibitors capable of blocking polarization of tumor/immune cells.

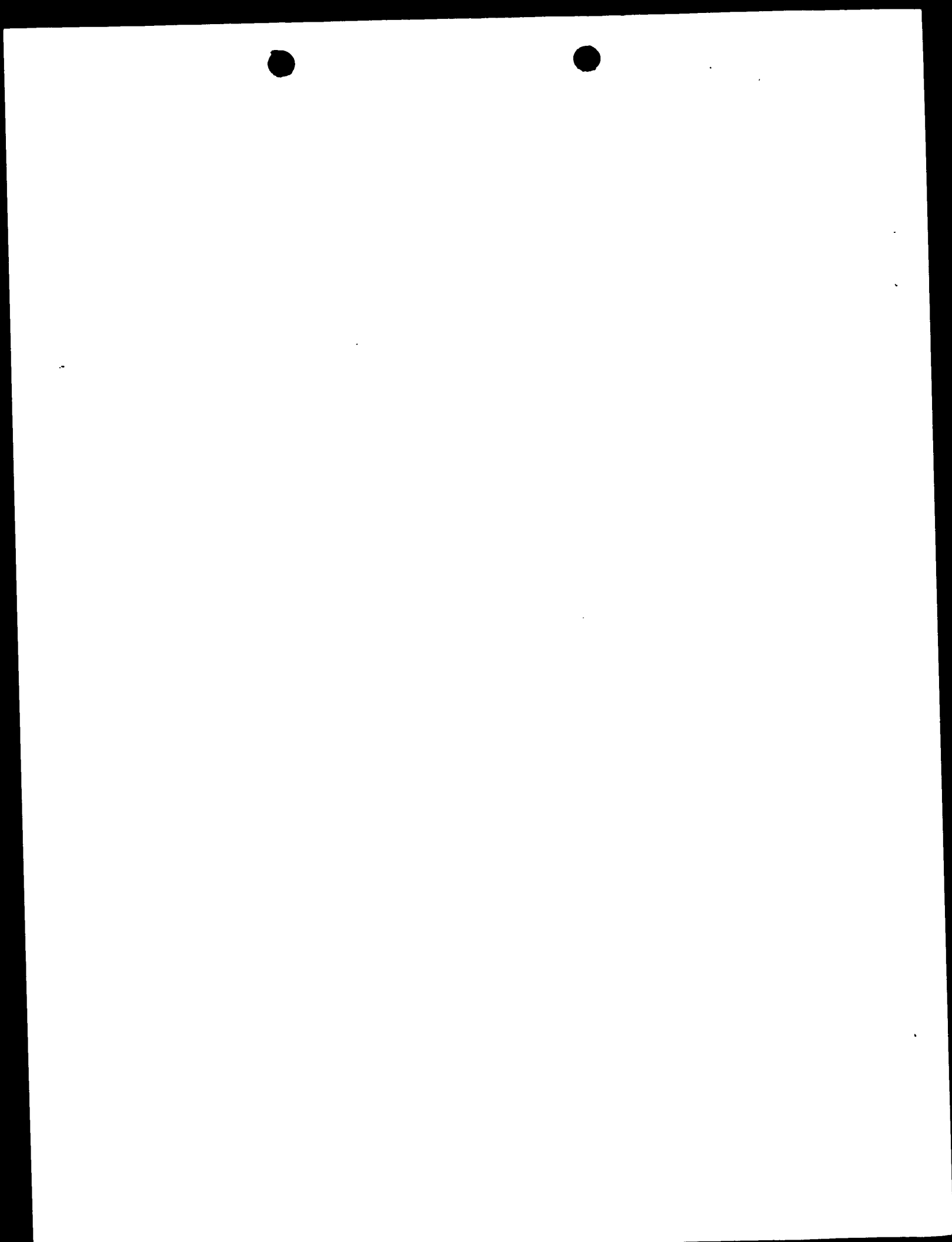
# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00746

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9844923	A	15-10-1998	NONE	
EP 0167936	A	15-01-1986	JP 61015840 A	23-01-1986
			CA 1241601 A	06-09-1988
			DK 301585 A	04-01-1986
			US 4663342 A	05-05-1987
			ZA 8504978 A	26-02-1986





59/12347/101  
(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. August 2001 (02.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/54707 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation: **A61K 38/48**  
31/40, G01N 33/574, 33/50, A61P 35/00, 37/00

(74) Anwalt: **HOFSTETTER, Alfons**; Hofstetter, Schürack &  
Skora, Balanstr. 57, 81541 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00746

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): CN, JP, SG, US.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
24. Januar 2001 (24.01.2001)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

*mit internationalem Recherchenbericht*

(30) Angaben zur Priorität:  
100 02 820.9 24. Januar 2000 (24.01.2000) DE

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 14. März 2002

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US*): **MELTEC MULTI-EPITOPE-LIGAND-TECH-  
NOLOGIES GMBH** [DE/DE]; Zenit-Gebäude, Haus 65,  
Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen*

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **SCHUBERT, Walter**  
[DE/DE]; Am Mühlengrund 9, 39175 Biederitz (DE).

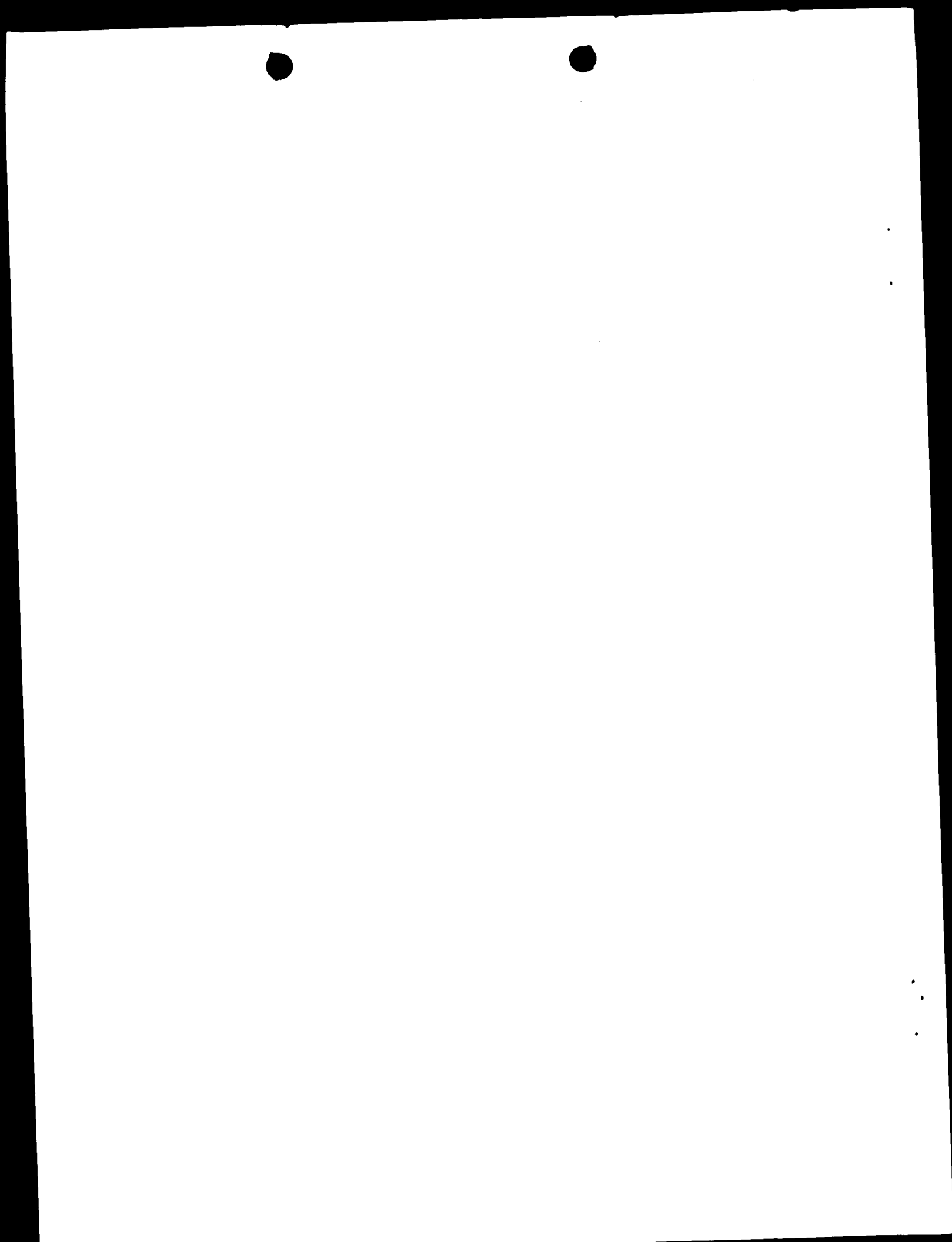
(54) Title: MODIFICATION OF SURFACE PROTEINS BY AMINOPEPTIDASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: VERÄNDERUNG VON OBERFLÄCHENPROTEOMEM DURCH AMINOPEPTIDASE-INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention concerns the utilization of at least one aminopeptidase inhibitor for the production of a medicament used in the treatment of tumor diseases and/or immune diseases, whereby the at least one aminopeptidase inhibitor causes blocking of polarization of invasive human or animal tumor and/or immune cells by modifying at least one surface protein CD13 as member of a protein network on the surface of the tumor and/or immune cell, whereby the protein network comprises up to 30 surface proteins from a defined group. The invention also concerns a pharmaceutical preparation and a method for identifying at least one additional inhibitor acting in combination with the at least one aminopeptidase inhibitor.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Verwendung mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen und/oder Immunkrankheiten, wobei der mindestens eine Aminopeptidasen-Inhibitor eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen durch Veränderung mindestens eines Oberflächenproteins CD13 als Mitglied eines Proteinnetzwerkes auf der Oberfläche der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer definierten Gruppe umfasst. Die Erfindung betrifft ausserdem ein pharmazeutisches Präparat, ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors und ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines weiteren Inhibitors, der in Kombination mit dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor wirkt.

WO 01/54707 A3



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. August 2001 (02.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/54707 A2**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 38/00** (74) **Anwalt: HOFSTETTER, Alfons**; Hofstetter, Schurack & Skora, Balanstr. 57, 81541 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00746 (81) **Bestimmungsstaaten (national)**: CN, JP, SG, US.
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
24. Januar 2001 (24.01.2001) (84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch **Veröffentlicht:**  
-- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- (30) Angaben zur Priorität:  
100 02 820.9 24. Januar 2000 (24.01.2000) DE
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MELTEC MULTI-EPITOPE-LIGAND-TECHNOLOGIES GMBH** [DE/DE]; Zenit-Gebäude, Haus 65, Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHUBERT, Walter** [DE/DE]; Am Mühlengrund 9, 39175 Biederitz (DE).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

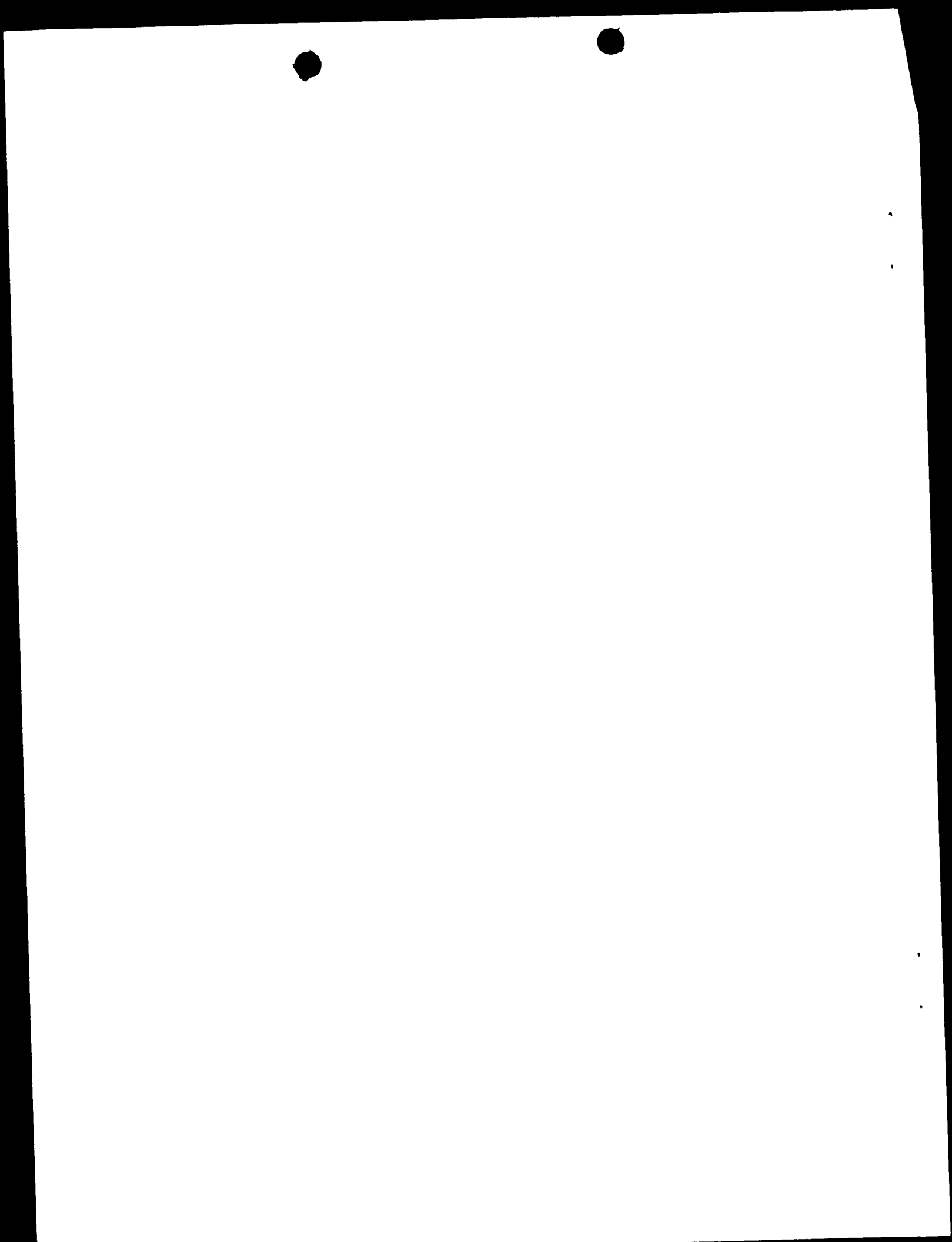
(54) **Title:** UTILIZATION OF AN AMINOPEPTIDASE INHIBITOR

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG MINDESTENS EINES AMINOPEPTIDASEN-INHIBITORS

(57) **Abstract:** The invention concerns the utilization of at least one aminopeptidase inhibitor for the production of a medicament used in the treatment of tumor diseases and/or immune diseases, whereby the at least one aminopeptidase inhibitor causes blocking of polarization of invasive human or animal tumor and/or immune cells by modifying at least one surface protein CD13 as member of a protein network on the surface of the tumor and/or immune cell, whereby the protein network comprises up to 30 surface proteins from a defined group. The invention also concerns a pharmaceutical preparation and a method for identifying at least one additional inhibitor acting in combination with the at least one aminopeptidase inhibitor.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft eine Verwendung mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen und/oder Immunerkrankheiten, wobei der mindestens eine Aminopeptidasen-Inhibitor eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen durch Veränderung mindestens eines Oberflächenproteins CD13 als Mitglied eines Proteinnetzwerkes auf der Oberfläche der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer definierten Gruppe umfasst. Die Erfindung betrifft ausserdem ein pharmazeutisches Präparat, ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors und ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines weiteren Inhibitors, der in Kombination mit dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor wirkt.

WO 01/54707 A2



5

### Verwendung mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors

10

#### BESCHREIBUNG:

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verwendung mindestens eines Amino-  
nopeptidasen-Inhibitors zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung  
15 von Tumorerkrankungen und/oder Immunkrankheiten, ein entsprechendes  
pharmazeutisches Präparat, ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines  
Amino-  
nopeptidasen-Inhibitors und ein Verfahren zur Identifikation mindestens  
eines weiteren Inhibitors, der in Kombination mit dem mindestens einen Amino-  
nopeptidasen-Inhibitor wirkt.

20

Amino-  
nopeptidasen sind Enzyme der Zelloberfläche, die Peptide spalten. Sie  
werden von verschiedenen Zelltypen exprimiert. Ihre molekulare Funktion be-  
steht u.a. in der Degradation biologisch aktiver Peptide. Die weiteren physiolo-  
gischen, insbesondere die zellulären Funktionen der Amino-  
nopeptidasen sind  
25 bisher nicht geklärt. Jüngste Untersuchungen zeigen, daß Amino-  
nopeptidasen-  
Inhibitoren die Vermehrungsrate und die Invasion von Tumorzellen unterdrück-  
en können. Diese Unterdrückung der Invasion wurde allgemein auf die pro-  
teolytische Aktivität von Zelloberflächen-assoziierten Amino-  
nopeptidasen zurück-  
geführt, die die extrazellulären Matrixproteine spalten, so daß die Tumorzellen  
30 in Organe eindringen und in diesen Organen wandern können. Zu den be-  
kannten Amino-  
nopeptidasen-Inhibitoren gehören Actinonin, Bestatin und potente  
Inhibitoren vom Homophtalimid-Typ.

Bestatin kann gemäß J. Yoneda et al. Clin. Exp. Metastasis 10, 49-59, 1992 die Degradation des Typ IV Kollagens und damit die Invasion von Tumorzellen verhindern. Der genannten Publikation ist außerdem zu entnehmen, daß Bestatin keinen Einfluß auf die Tumorzelladhäsion und die Migration zu der extrazellulären Matrix besitzt.

Aus einer Veröffentlichung in Biol. Pharm. Bull. 22, 1010-1012, 1999 geht hervor, daß die Hemmung der Invasion durch einen Aminopeptidasen-Inhibitor vom Homophthalimid-Typ PIQ-22 auf eine Hemmung der Ausbildung von Zellextensionen zurückzuführen ist, wobei die Ursache dieser Hemmung unklar bleibt und eine Inhibition der Aminopeptidase N, im folgenden auch mit CD13, bezeichnet, durch PIQ-22 ausgeschlossen wird. Nach der genannten Veröffentlichung haben die beiden Aminopeptidasen-Inhibitoren Actinonin und Bestatin, die CD13 hemmen, gemäß *in vitro* Untersuchungen mit einem unspezifischen Matrigel-Analysesystem keine Wirkung auf die Tumorzellinvasion. Für Bestatin konnte auch keine Wirkung auf die Ausbildung von Zellextensionen nachgewiesen werden.

Besonders nachteilig ist die Tatsache, daß die bisher existierenden Untersuchungsmethoden nicht die Bedingungen *in vivo* widerspiegeln und daher häufig zu unbefriedigenden Ergebnissen führen, so daß die Wirkung der einzelnen Aminopeptidasen-Inhibitoren nicht umfassend aufgeklärt werden kann. Meist bleibt unklar, ob die Inhibition der Aminopeptidasen bei Tumoren *in vivo*, d.h. am Patienten, wirksam ist und ob nicht sogar bei bestimmten Tumorformen durch Inhibition der Aminopeptidasen ein gegenteiliger Effekt, bestehend in einer Potenzierung des Invasionsverhaltens *in vivo*, eintreten könnte.

Außerdem ist bei den Aminopeptidasen-Inhibitoren mit bekannter Wirkung der Wirkmechanismus völlig unbekannt, so daß keine neuen Substanzen entwickelt oder identifiziert werden können, die nur deshalb äußerst spezifisch wirken können, weil sie in bekannter Art und Weise in die Zellfunktionen eingreifen. Beispielsweise konnte noch nicht geklärt werden, mit welchen anderen Protei-

nen in ein- und derselben Zelle Amino-peptidasen Wechselwirkungen eingehen und in welcher Weise diese Wechselwirkungen komplexe Zellfunktionen kodieren. Es ist daher auch nicht bekannt, ob und welche zellulären Mechanismen, die auf solchen Wechselwirkungen beruhen, ggf. durch eine Inhibition der Amino-peptidasen gezielt blockiert werden können und welche neuen Indikationen sich hieraus für einen klinischen Einsatz solcher Inhibitoren bzw. der aus diesen Inhibitoren weiter entwickelten Substanzen ergeben könnten.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung einen Amino-peptidasen-Inhibitor mit vordefiniertem und kontrollierbarem Wirkverhalten bereitzustellen, der für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen und/oder Immunkrankheiten verwendet werden kann. Es ist weiterhin Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein entsprechendes pharmazeutisches Präparat, ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines solchen Amino-peptidasen-Inhibitors und ein Verfahren zur Identifikation mindestens eines weiteren Inhibitors, der in Kombination mit dem mindestens einen Amino-peptidasen-Inhibitor wirkt, bereitzustellen.

Eine der Aufgaben wird gelöst durch eine Verwendung mindestens eines Amino-peptidasen-Inhibitors zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen und/oder Immunkrankheiten, wobei der mindestens eine Amino-peptidasen-Inhibitor eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen durch Veränderung mindestens eines Oberflächenproteins CD13 als Mitglied eines Proteinnetzwerkes auf der Oberfläche der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer Gruppe bestehend aus

- |          |         |           |           |           |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|
| 1. CD4   | 2. CD8  | 3. HLA-DR | 4. HLA-DQ | 5. CD3    |
| 6. CD26  | 7. CD38 | 8. CD45RA | 9. CD16   | 10. CD57  |
| 11. CD56 | 12. CD7 | 13. CD54  | 14. CD58  | 15. CD138 |

- |          |           |          |           |          |
|----------|-----------|----------|-----------|----------|
| 16. CD13 | 17. CD62L | 18. CD71 | 19. CD11b | 20. CD36 |
| 21. CD29 | 22. CD49d | 23. CD18 | 24. CD49f | 25. CD19 |
| 26. CD2  | 27. CD20  | 28. CD10 | 29. CD44  | 30. CD80 |
- umfaßt.

Mit Hilfe eines Verfahrens der simultanen Detektion einer beliebigen Anzahl von Proteinen der Zelloberfläche wurde gefunden, daß Aminopeptidasen Zell-

5 oberflächenproteine kontrollieren, die nicht zu der Klasse der proteolytischen Enzyme, sondern zu der Klasse der Adhäsionsmoleküle gehören, wobei diese Adhäsionsmoleküle in einer bestimmten Kombination und räumlichen Anordnung entscheidend für die Polarisierung der Zellen sind. Aminopeptidasen sind hiernach übergeordnete Kontrollproteine in einem Proteinnetzwerk bestehend

10 aus bis zu 30 verschiedenen Proteinspezies der Zelloberfläche, welche durch gezielte Wechselwirkung miteinander die Polarisierung von Tumorzellen und von anderen invasiven Zellen, wie Immunzellen, steuern und welche oben aufgeführt sind. Die Inhibition mindestens einer Aminopeptidase führt zu einer reproduzierbaren Veränderung von Oberflächenproteinkombinationen auf der

15 Zelloberfläche, die stets auch eine Veränderung des CD13 umfaßt. Anhand zellbiologischer Experimente an Tumorzellen und an Immunzellen konnte gezeigt werden, daß die Inhibition und die damit verbundene Änderung der Oberflächenproteinkombinationen zu einer vollständigen Blockierung der Polarisierung der Tumorzellen bzw. der Immunzellen führte. Unter Polarisierung ist hier

20 ein Vorgang zu verstehen, bei dem eine primär sphärische Zelle über verschiedene Zwischenstadien in eine längliche, gestreckte Zellform übergeht. Dieser Vorgang, der eine durch das komplexe Proteinnetzwerk gesteuerte Formveränderung darstellt, ist die Voraussetzung für die Zellwanderung, also die Migration, da nur Zellen mit länglicher Zellform wandern können. Der Vorgang der

25 Polarisierung ist daher allen Vorgängen der Zellwanderung und damit auch der Invasion zwingend vorgeordnet.

Demgemäß liegt der Erfindung die Erkenntnis zugrunde, daß genau die Amino-peptidasen-Inhibitoren, die die Veränderung mindestens des Oberflächen-



proteins CD13 als Mitglied des spezifischen, oben definierten Proteinnetzwerkes aus bis zu 30 Oberflächenproteinen bewirken, ganz spezifisch den ersten und daher wichtigsten Schritt der Invasion hemmen und daher zur Herstellung eines äußerst spezifisch wirkenden und damit überaus wirksamen Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen und/oder Immunkrankheiten verwendet werden können.

Der mindestens eine Aminopeptidasen-Inhibitor kann beispielsweise ein Aminopeptidasen-Inhibitor vom Homophtalimid-Typ und/oder Actinonin und/oder Bestatin und/oder ein Antikörper, insbesondere ein monoklonaler Antikörper, gegen eines der Oberflächenproteine sein. Insbesondere Bestatin wirkt entgegen den oben dargelegten Annahmen durch den genannten Wirkmechanismus und führt zu einer Veränderung der Oberflächenproteine des Proteinnetzwerks, das Proteine aus der oben genannten Gruppe umfaßt. Als besonders wirkungsvoll haben sich weiterhin das Actinonin, RB 3014 und ein gegen eine extrazelluläre Domäne des CD13 gerichteter, monoklonaler Antikörper (Klon SJ1D1) erwiesen.

Da durch die oben spezifizierten Aminopeptidasen-Inhibitoren neben der Polarisierung von Tumorzellen auch die Polarisierung von Immunzellen wirkungsvoll verhindert werden kann, können durch Verwendung der Aminopeptidasen-Inhibitoren wirkungsvolle Arzneimittel zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten oder Abstoßungsreaktionen von transplantierten Organen oder Allergien, insbesondere Allergien der Atemwege, bereitgestellt werden.

Vorteilhafterweise kann zur Herstellung des Arzneimittels mindestens ein weiterer Inhibitor eingesetzt wird, der mindestens ein Oberflächenprotein verändert und/oder inhibiert, das keine Aminopeptidase ist. Unter Inhibition ist in diesem Fall die allgemeine Hemmung der Funktion des mindestens einen Oberflächenproteins zu verstehen, die auch durch eine Expressionsänderung erfolgen kann. Durch den Einsatz einer Inhibitorkombination kann die Blockierung der Polarisierung enorm verstärkt werden. Beispielsweise kann als ein weiterer

Inhibitor ein Antikörper gegen CD45RA eingesetzt werden. Gerade dieser Inhibitor verstärkt die Wirkung eines Amino-peptidasen-Inhibitor nach der obigen Definition besonders, so daß die Polarisierung durch diese Inhibitorkombination gezielt und besonders effektiv gehemmt werden kann.

5

Mindestens ein Amino-peptidasen-Inhibitor und/oder mindestens ein weiterer Inhibitor kann insbesondere neben der Veränderung des CD13 eine Veränderung mindestens eines weiteren Oberflächenproteins der Tumor- und/oder Immunzellen bewirken, das die Adhäsion an Endothelzellen und/oder extrazelluläre Strukturen, insbesondere an organspezifische Endothelzellen und/oder an organspezifische extrazelluläre Strukturen, vermittelt. Mindestens ein Amino-peptidasen-Inhibitor und/oder mindestens ein weiterer Inhibitor kann auch eine Veränderung der adhäsiven Funktionen von Endothelzellen bewirken. Auf diese Weise kann verhindert werden, daß die Tumor- und/oder Immunzellen an die Endothelzellen binden, was für die Polarisierung unerläßlich ist. Um eine Invasion in ein bestimmtes Organ oder die Migration innerhalb dieses Organs gezielt zu verhindern, können diejenigen Amino-peptidase-Inhibitoren bzw. diejenigen weiteren Inhibitoren eingesetzt werden, die spezifisch die Bindung an die organspezifische Endothelzellen und/oder die organspezifischen extrazellulären Strukturen blockieren.

Besonders vorteilhaft ist es weiterhin, wenn durch mindestens einen Amino-peptidasen-Inhibitor und/oder durch mindestens einen weiteren Inhibitor die Expression mindestens eines Oberflächenproteins, insbesondere eines Adhäsionsmoleküls, beeinflussbar ist.

Eine der obigen Aufgaben wird durch ein pharmazeutisches Präparat gelöst, das unter einer Verwendung mindestens eines Amino-peptidasen-Inhibitors und/oder einer Kombination von mindestens einem Amino-peptidasen-Inhibitor und mindestens einem weiteren Inhibitor nach den obigen Ausführungen herstellbar ist.

Weiterhin wird eine der aufgeführten Aufgaben durch ein Verfahren zur Identifikation von Aminopeptidasen-Inhibitoren gelöst, die eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen bewirken, wobei bei dem Verfahren zunächst Oberflächenproteinkombinationen eines Proteinnetzwerkes detektiert werden, die sich auf der Oberfläche der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer Gruppe bestehend aus

1. CD4	2. CD8	3. HLA-DR	4. HLA-DQ	5. CD3
6. CD26	7. CD38	8. CD45RA	9. CD16	10. CD57
11. CD56	12. CD7	13. CD54	14. CD58	15. CD138
16. CD13	17. CD62L	18. CD71	19. CD11b	20. CD36
21. CD29	22. CD49d	23. CD18	24. CD49f	25. CD19
26. CD2	27. CD20	28. CD10	29. CD44	30. CD80

10

umfaßt. In einem nächsten Schritt werden die oder gleichartige Tumor- und/oder Immunzellen mit mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor behandelt. Anschließend werden die Oberflächenproteinkombinationen des Proteinnetzwerkes, die sich auf der Oberfläche der behandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden, detektiert und mit den Oberflächenproteinkombinationen des Proteinnetzwerkes, die sich auf der Oberfläche der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden, verglichen. Der mindestens eine Amino-

15 peptidasen-Inhibitor bewirkt bei einer Abweichung durch mindestens eine Veränderung des Oberflächenproteins CD13 die Blockierung der Polarisierung der

20 Tumor- und/oder Immunzellen.

In einem zusätzlichen Schritt kann der mindestens eine identifizierte Amino-

25 peptidasen-Inhibitor zu mindestens einer polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle zugegeben werden und die weitere Entwicklung der mindestens einen polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle detektiert werden, um so die tatsächliche Blockierung der Polarisierung nachzuweisen.

Das Verfahren kann weiterhin einen Kontrollschritt umfassen, bei dem die Bindung der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen an organspezifische Endothelzellen und/oder an organspezifische extrazelluläre Strukturen detektiert wird, die Bindung der mit dem mindestens einen identifizierten Aminopeptidasen-Inhibitor behandelten Tumor- und/oder Immunzellen an die organspezifischen Endothelzellen und/oder die organspezifischen extrazellulären Strukturen detektiert wird und die detektierten Bindungen verglichen werden. Wird bei den behandelten Tumor- und/oder Immunzellen eine verminderte Bindung festgestellt, wird die Polarisierung besonders effektiv gehemmt, da eine wirkungsvolle organspezifische Adhäsion verhindert wird.

Eine der obigen Aufgaben wird durch ein Verfahren zur Identifikation von Inhibitoren gelöst, die in Kombination mit mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen bewirken, wobei in dem Verfahren zunächst Oberflächenproteinkombinationen eines Proteinnetzwerkes, die sich auf der Oberfläche der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden, detektiert werden, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer Gruppe umfaßt, deren Zusammensetzung bereits oben aufgeführt ist. Die oder gleichartige Tumor- und/oder Immunzellen werden mit mindestens einem potentiellen Inhibitor behandelt und die Oberflächenproteinkombinationen des Proteinnetzwerkes, die sich auf der Oberfläche der behandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden, werden detektiert. Daraufhin werden die detektierten Oberflächenproteinkombinationen verglichen, wobei der mindestens eine Inhibitor bei einer Abweichung durch mindestens eine Veränderung eines Oberflächenproteins zur Blockierung der Polarisierung der Tumor- und/oder Immunzellen geeignet ist.

Die oder die gleichartigen Tumor- und/oder Immunzellen können neben dem mindestens einen Inhibitor auch mit mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor behandelt werden, wobei die Kombination von dem mindestens einen

Inhibitor und dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor bei einer Abweichung der in den zwei verschiedenen Schritten detektierten Oberflächenproteinkombinationen durch mindestens eine Veränderung eines Oberflächenproteins CD13 die Blockierung der Polarisierung der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt.

Das Verfahren kann außerdem einen weiteren Schritt umfassen, bei dem der mindestens eine identifizierte Inhibitor oder eine Kombination aus dem mindestens einen identifizierten Inhibitor und dem mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor zu mindestens einer polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle zugegeben wird und die weitere Entwicklung der mindestens einen polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle detektiert wird.

Vorteilhafterweise kann das Verfahren einen Kontrollschritt umfassen, in dem die Bindung der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen an organspezifische Endothelzellen und/oder an organspezifische extrazelluläre Strukturen detektiert wird, in dem die Bindung der mit dem mindestens einen identifizierten Inhibitor und/oder mit einer Kombination aus dem mindestens einen identifizierten Inhibitor und dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor behandelten Tumor- und/oder Immunzellen an die organspezifischen Endothelzellen und/oder die organspezifischen extrazellulären Strukturen detektiert wird und in dem die detektierten Bindungen verglichen werden.

Grundsätzlich kann das Detektieren der Oberflächenproteinkombinationen Verfahrensschritte eines automatisierten Verfahrens zur Bestimmung von Molekülklassen, Molekülgruppen oder Molekülteilen in einem festen oder flüssigen Objekt gemäß der DE 197 09 348 C umfassen. Bei diesen Verfahrensschritten können in ein- und demselben Objekt, nämlich beispielsweise in einer Probe von Immunzellen und/oder Tumorzellen, Oberflächenproteine mittels sequentieller Aufbringung von Reagenzlösungen  $Y_n$  ( $n = 1, 2, 3, \dots, N$ ) mittels einer automatischen Vorrichtung untersucht und gemessen werden, wobei die Verfahrensschritte umfassen:

- I. Aufnahme einer ersten Reagenzlösung Y1 aus einem Behälter, der die Reagenzlösung enthält,
- II. Aufbringen der Reagenzlösung Y1 auf das Objekt, das sich auf einer objekttragenden Vorrichtung befindet,
- 5 III. Einwirken der Reagenzlösung über einen automatisch eingestellten Zeitraum,
- IV. Aufnahme von mindestens einem Einzelmarkierungsmuster des zuvor mit der ersten Reagenzlösung Y1 markierten Objekts,
- V. Wiederholung der Schritte I-IV durch Aufbringen der ersten  
10 Reagenzlösung Y1 oder einer zweiten Reagenzlösung Y2 oder eines Gemisches aus erster und zweiter Reagenzlösung, und
- VI. Wiederholung der Schritte I bis V mit weiteren Reagenzlösungen Yn ( $n = 2, 3, \dots, N$ ) oder einem Gemisch davon und wobei

15 die in jedem Verfahrenszyklus erhaltenen Markierungsverteilungsmuster durch computergestützte Bildüberlagerung in ein komplexes molekulares Kombinationsmuster des zu untersuchenden Objekts überführt werden.

20 Aus diesem Kombinationsmuster können Informationen über das Vorhandensein der oben genannten Proteine gewonnen werden und damit auch die Oberflächenproteinkombinationen detektiert werden, wenn die verwendeten Reagenzlösungen markierte Substanzen enthalten, die gegen die entsprechenden Proteine gerichtet sind.

Bei den aufgeführten Kontrollschritten wird überprüft, ob die Polarisierung  
25 durch den mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder den mindestens einen weiteren Inhibitor verhindert wird, indem die Bindung bestimmter Moleküle an definierte Strukturen gehemmt wird. Diese Kontrollschritte können durchgeführt werden, indem Immunzellen (Lymphozyten) und/oder Tumorzellen in Form eines kontinuierlichen Zellflusses  
30 in einem speziellen Gerät, das in der DE 199 32 158 A beschrieben wird, über mindestens eine Probe mit den definierten Strukturen geleitet werden. Während ohne Behandlung mit dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder dem mindestens einen weiteren Inhibitor eine Bindung der Zellen an die definierten Strukturen erfolgen sollte, findet nach der Behandlung  
35 der Zellen mit dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder dem

mindestens einen weiteren Inhibitor keine Bindung oder eine verminderte Bindung an die Strukturen statt. Die Probe kann beispielsweise aus einem Organgewebeschnitt bestehen.

- 5 Weitere Merkmale und Vorteile der Erfindung gehen aus den im folgenden aufgeführten Untersuchungsergebnissen hervor, die unter anderem anhand von einer Figur beschrieben werden.

10 Die Figur zeigt in zeitlicher Abfolge Fotografien von polarisierenden Zellen, unbehandelt und mit einem Targetinhibitor behandelt.

Mit Hilfe zahlreicher Untersuchungen konnten die bereits oben aufgeführten 30 Zelloberflächenproteine identifiziert werden, die zu einem spezifischen Proteinnetzwerk gehören, das die frühen Phasen der Polarisierung von Tumorzellen und Immunzellen kontrolliert. In einer weiteren Untersuchung wurden nun  
15 Oberflächenproteinkombinationen dieses Proteinnetzwerkes von Karpas-Zellen unbehandelt und nach der Behandlung mit dem Aminopeptidasen-Inhibitor Actinonin detektiert. Zu diesem Zweck wurden zwei Gruppen V1 und V2 von Karpas-Zellen gebildet, wobei die Zellen der Gruppe V1 nicht behandelt wurden, während die Zellen der Gruppe V2 mit Actinonin behandelt wurden. In Tabelle  
20 2 sind diejenigen Oberflächenproteinkombinationen zusammengestellt, die sowohl bei den mit Actinonin behandelten als auch bei den unbehandelten Zellen vorkommen. In dieser und den weiteren Tabellen 3 und 4 sind jedoch beispielhaft nur 18 der 30 Proteine aufgeführt, wobei die detektierten Proteine mit 1  
25 gekennzeichnet sind und die nicht-detektierten Proteine mit 0 gekennzeichnet sind.

Die Proteine sind von 1 bis 18 durchnummeriert, wobei die Nomenklatur aus der Tabelle 1 hervorgeht.

**Tabelle 1**

1. CD2	2. CD3	3. CD4	4. CD8	5. CD16	6. CD56
7. CD57	8. CD26	9. CD38	10. CD71	11. HLA-DR	12. HLA-DQ
13. CD11b	14. CD45RA	15. CD7	16. CD62L	17. CD36	18. CD19

Die in den Tabellen 2 bis 4 angegebenen Zellanzahlen beziehen sich auf jeweils 1000 untersuchte Zellen in den Gruppen V1 und V2. In der Tabelle 2 ist  
 5 eine Gesamtanzahl von 203 unterschiedlichen Proteinkombinationen aufgeführt.

In der Tabelle 3 sind die Oberflächenproteinkombinationen aufgeführt, die nur bei den unbehandelten Karpas-Zellen vorkommen und nie bei den Actinonin-  
 10 behandelten Karpas-Zellen zu finden sind. Die Anzahl der in dieser Tabelle 3 bezeichneten Proteinkombinationen beträgt 131.

In der Tabelle 4 sind schließlich diejenigen Oberflächenproteinkombinationen aufgeführt, die ausschließlich bei den Actinonin-behandelten Karpas-Zellen  
 15 vorkommen. Die Tabelle 4 enthält 60 verschiedene Proteinkombinationen.

Aus den Tabellen 2 bis 4 geht hervor, daß bei Betrachtung von lediglich 18 Proteinen der 30 Proteine insgesamt 394 unterschiedliche Oberflächenproteinkombinationen auftreten, wobei bei den unbehandelten Zellen insgesamt 334  
 20 unterschiedliche Kombinationen zu finden sind und bei den behandelten Zellen insgesamt 263 unterschiedliche Kombinationen detektiert werden können. Die hiermit nachgewiesene Änderung der Oberflächenproteinkombinationen führt zu einer spezifischen Blockierung der Zellpolarisierung.

25 Eine weitere Untersuchung wird anhand der Figur erläutert. In (I) ist der normale zelluläre Prozeß der Polarisierung einer Tumorzelle gezeigt. Durch *in vitro life imaging* wird erfaßt, wie sich eine Sarkom-Zelle aus einer primär sphärischen Zellform heraus über die Bildung von 3 Zellextensionen (tripolare Zellform) und anschließende gezielte Rückbildung nur einer der drei Extensionen



- (weißer Pfeil bei 360 min) polarisiert. Die Definition einer Längsachse ist Voraussetzung für die darauf folgende Zellmigration. In (II) ist nachgewiesen, daß die Applikation eines selektiven Targetinhibitors, hier ein monoklonaler Antikörper gegen eine extrazelluläre Domäne des CD13 (schwarzer Pfeil), die Zell-
- 5 polarisierung vollständig verhindert. Die Zelle wird sphärisch und hoch adhäsiv, was aus dem Vergleich zwischen einer Fotografie der inhibierten Zelle (II) nach 480 min und einer Fotografie der nicht-inhibierten Zelle (I) nach 480 min (I) hervorgeht.
- 10 Ähnliche Ergebnisse erhält man bei dem Einsatz von Actinonin oder Bestatin als Targetinhibitor.

**Tabelle 2**

Proteincode <sup>1</sup>	Proteine [1 - 18], binär																		V1 Zellan- zahl	V2 Zellan- zahl
Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	in 1/1000	in 1/1000
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	136.4	153.2
2	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	78.2	91.9
3	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	71.9	57.6
4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	40.0	62.2
5	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	50.7	37.9
6	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	43.9	44.3
7	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	43.0	37.6
8	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26.5	41.8
9	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	33.2	31.4
10	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	23.5	29.7
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	20.6	29.3
12	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	21.5	24.2
13	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	29.4	15.4
14	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	13.2	22.3
15	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	15.1	17.3
16	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	17.1	15.0
17	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	15.7	15.5
18	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	14.6	9.7
19	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	9.8	13.4
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3.7	14.5
21	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	11.1	6.3
22	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	9.2	6.7
23	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	7.5	7.4
24	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8.6	5.7
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	6.9	7.3
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3.1	11.0
27	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5.9	7.5
28	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4.4	8.9
29	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	4.9	7.0
30	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	7.7	4.0
31	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	6.8	2.8
32	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.5	6.1
33	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	4.2	5.3
34	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	6.2	3.2
35	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	4.5	4.8
36	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3.0	5.4
37	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	4.2	3.9
38	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	3.8	4.3
39	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	5.5	2.5

<sup>1</sup> Proteincode = Binär-code pro Zeile

40	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2.6	4.7
41	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	3.2	4.0
42	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	6.5	0.8
43	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.4	2.8
44	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	3.2	3.7
45	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	5.7	0.6
46	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3.7	2.5
47	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	3.5	2.2
48	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	3.0	2.2
49	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2.4	2.7
50	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	2.5	2.4
51	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	2.8	2.0
52	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	3.5	1.0
53	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3.1	1.0
54	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	2.6	1.5
55	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2.2	2.0
56	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	2.2	1.7
57	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1.3	2.4
58	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0.7	2.9
59	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	2.0	1.5
60	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	2.0	1.5
61	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1.8	1.6
62	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2.8	0.6
63	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1.7	1.6
64	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1.2	2.1
65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2.5	0.7
66	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	2.2	1.0
67	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1.3	1.8
68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3.0	0.1
69	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1.9	1.2
70	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1.4	1.5
71	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	2.2	0.7
72	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1.8	1.0
73	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1.7	1.2
74	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1.4	1.4
75	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1.9	0.8
76	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1.1	1.5
77	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1.1	1.4
78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1.0	1.5
79	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2.0	0.3
80	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1.7	0.6
81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1.1	1.2
82	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0.7	1.4
83	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1.3	0.7
84	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1.2	0.8
85	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1.2	0.7
86	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0.7	1.2



134	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.4	0.5
135	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.4	0.5
136	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.5
137	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.5
138	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.6
139	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.6	0.1
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.6	0.1
141	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.5	0.2
142	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.2
143	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.3
144	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.4	0.3
145	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.3
146	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.5
147	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.5	0.1
148	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.5	0.1
149	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.1
150	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.5	0.1
151	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.2
152	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.2
153	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.4	0.2
154	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.2
155	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.2	0.3
156	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.2	0.3
157	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.2	0.3
158	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.5
159	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.5
160	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.5
161	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.5
162	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.4	0.1
163	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.4	0.1
164	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.1
165	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.1
166	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.2
167	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.2
168	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.2
169	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.2
170	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.2
171	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.2
172	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.2
173	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.1	0.3
174	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.2	0.1
175	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.1
176	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.1
177	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.1
178	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.1
179	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.1
180	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.2



**Tabelle 3**

Proteincode <sup>2</sup>	Proteine [1 - 18], binär																		V1 Zellan- zahl	V2 Zellan- zahl
Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	in 1/1000	in 1/1000
1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1.7	0.0
2	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1.2	0.0
3	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.8	0.0
4	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.7	0.0
5	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.7	0.0
6	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.7	0.0
7	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.6	0.0
8	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.6	0.0
9	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.5	0.0
10	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.0
11	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.0
12	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.4	0.0
13	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
14	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
15	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.4	0.0
16	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.4	0.0
17	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.0
18	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0.4	0.0
19	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.4	0.0
20	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.4	0.0
21	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.4	0.0
22	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.4	0.0
23	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
24	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
25	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0.4	0.0
26	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0.4	0.0
28	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
29	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
30	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.0
31	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.2	0.0
32	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
33	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
34	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.0
35	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
36	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.0
37	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.2	0.0
38	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
39	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.2	0.0

<sup>2</sup> Proteincode = Binärcode pro Zeile

40	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
41	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
42	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
43	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0.2	0.0
44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.2	0.0
45	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
46	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
47	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0.1	0.0
48	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
49	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
50	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
51	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
52	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
53	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
54	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
55	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
56	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
57	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
58	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
59	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
60	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
61	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0.1	0.0
62	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
63	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
64	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
65	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
66	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
67	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
68	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
69	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
70	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0.1	0.0
71	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0.1	0.0
72	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0.1	0.0
73	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
74	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
75	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
76	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
77	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
78	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0.1	0.0
79	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
80	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0.1	0.0
81	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
82	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
83	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
84	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
85	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
86	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0



87	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
88	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
89	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
90	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
91	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
92	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
93	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0.1	0.0
94	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0.1	0.0
95	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
96	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
97	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
98	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
99	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
100	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
101	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
102	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
103	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
104	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0.1	0.0
105	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
106	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
107	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0.1	0.0
108	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
109	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
110	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0.1	0.0
111	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0.1	0.0
112	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
113	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
114	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
115	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
116	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
117	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
118	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
119	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
120	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
121	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
122	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
123	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
124	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.1	0.0
125	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.1	0.0
126	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
127	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
128	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
129	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.1	0.0
130	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0.1	0.0
131	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0.1	0.0
																		gesamt	28.7	0

**Tabelle 4**

Proteincode <sup>3</sup>	Proteine [1 - 18], binär																		V1 Zellan- zahl	V2 Zellan- zahl
Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	in 1/1000	in 1/1000
1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.0	0.6
2	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0.0	0.6
3	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.0	0.3
4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0.0	0.3
5	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0.0	0.2
6	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.2
7	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.0	0.2
8	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.2
9	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.2
10	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.2
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0.0	0.2
12	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
13	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0.0	0.1
14	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
15	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.0	0.1
16	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
17	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0.0	0.1
18	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
19	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
20	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
21	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
22	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
23	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
24	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
25	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
26	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
27	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
28	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
29	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
30	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
31	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
32	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
33	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.0	0.1
34	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0.0	0.1
35	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
36	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0.0	0.1
37	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
38	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
39	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1

<sup>3</sup> Proteincode = Binär-code pro Zeile

40	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.0	0.1
41	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
42	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
43	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
44	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
45	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0.0	0.1
46	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0.0	0.1
47	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
48	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
49	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
50	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
51	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0.0	0.1
52	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
53	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
54	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.0	0.1
55	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
56	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
57	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
58	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0.0	0.1
59	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.1
60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.0	0.1
																gesamt	0.0	9.1		

5

**Verwendung eines Aminopeptidasen-Inhibitors**

10

**ANSPRÜCHE:**

1. Verwendung mindestens eines Aminopeptidasen-Inhibitors zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumorerkrankungen und/oder Immunkrankheiten, wobei der mindestens eine Aminopeptidasen-Inhibitor eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen durch Veränderung mindestens eines Oberflächenproteins CD13 als Mitglied eines Proteinnetzwerkes auf der Oberfläche der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer Gruppe bestehend aus

20

1. CD4	2. CD8	3. HLA-DR	4. HLA-DQ	5. CD3
6. CD26	7. CD38	8. CD45RA	9. CD16	10. CD57
11. CD56	12. CD7	13. CD54	14. CD58	15. CD138
16. CD13	17. CD62L	18. CD71	19. CD11b	20. CD36
21. CD29	22. CD49d	23. CD18	24. CD49f	25. CD19
26. CD2	27. CD20	28. CD10	29. CD44	30. CD80

umfaßt.

25

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

daß der mindestens eine Aminopeptidasen-Inhibitor ein Aminopeptidasen-Inhibitor vom Homophtalimid-Typ und/oder Actinonin und/oder Bestatin und/oder ein Antikörper, insbesondere ein monoklonaler Antikörper, gegen eines der Oberflächenproteine ist.

5

3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß die Immunkrankheiten Autoimmunkrankheiten oder Abstoßungsreaktionen von transplantierten Organen oder Allergien, insbesondere Allergien der Atemwege, sind.

10

4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß zur Herstellung des Arzneimittels mindestens ein weiterer Inhibitor eingesetzt wird, der mindestens ein Oberflächenprotein inhibiert, das keine Aminopeptidase ist.

15

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß mindestens ein Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder mindestens ein weiterer Inhibitor eine Veränderung mindestens eines Oberflächenproteins der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt, das die Adhäsion an Endothelzellen und/oder extrazelluläre Strukturen, insbesondere organspezifische Endothelzellen und/oder organspezifische extrazelluläre Strukturen, vermittelt.

20

25

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

**dadurch gekennzeichnet,**

daß mindestens ein Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder mindestens ein weiterer Inhibitor eine Veränderung der adhäsiven Funktionen von Endothelzellen bewirkt.

30

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
 daß durch mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor und/oder durch  
 mindestens einen weiteren Inhibitor die Expression mindestens eines  
 Oberflächenproteins, insbesondere eines Adhäsionsmoleküls, beein-  
 flußbar ist.
8. Pharmazeutisches Präparat, das unter einer Verwendung mindestens  
 eines Aminopeptidasen-Inhibitors oder einer Kombination von minde-  
 stens einem Aminopeptidasen-Inhibitor und mindestens einem weiteren  
 Inhibitor nach den Ansprüchen 1 bis 7 herstellbar ist.
9. Verfahren zur Identifikation mindestens eines Aminopeptidasen-  
 Inhibitors, der eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven  
 menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt,  
 folgende Schritte umfassend:
- a) Detektieren von Oberflächenproteinkombinationen eines Protein-  
 netzwerkes, die sich auf der Oberfläche der unbehandelten Tu-  
 mor- und/oder Immunzellen befinden, wobei das Proteinnetzwerk  
 bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer Gruppe bestehend aus
- |          |           |           |           |           |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1. CD4   | 2. CD8    | 3. HLA-DR | 4. HLA-DQ | 5. CD3    |
| 6. CD26  | 7. CD38   | 8. CD45RA | 9. CD16   | 10. CD57  |
| 11. CD56 | 12. CD7   | 13. CD54  | 14. CD58  | 15. CD138 |
| 16. CD13 | 17. CD62L | 18. CD71  | 19. CD11b | 20. CD36  |
| 21. CD29 | 22. CD49d | 23. CD18  | 24. CD49f | 25. CD19  |
| 26. CD2  | 27. CD20  | 28. CD10  | 29. CD44  | 30. CD80  |

umfaßt;

- b) Behandeln der oder gleichartiger Tumor- und/oder Immunzellen mit mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor;
- 5 c) Detektieren der Oberflächenproteinkombinationen des Proteinnetzwerkes, die sich auf der Oberfläche der behandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden; und
- 10 d) Vergleichen der in Schritt a) und in Schritt c) detektierten Oberflächenproteinkombinationen, wobei der mindestens eine Amino-  
peptidasen-Inhibitor bei einer Abweichung der in Schritt a) detek-  
tierten Oberflächenproteinkombinationen von den in Schritt c) de-  
tektierten Oberflächenproteinkombinationen durch mindestens  
eine Veränderung des Oberflächenproteins CD13 die Blockierung  
der Polarisierung der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt.
- 15 10. Verfahren nach Anspruch 9,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
daß das Verfahren nach Schritt d) einen weiteren Schritt umfaßt, in dem  
der mindestens eine in Schritt d) identifizierte Aminopeptidasen-Inhibitor  
20 zu mindestens einer polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle zu-  
gegeben wird und die weitere Entwicklung der mindestens einen polari-  
sierenden Tumor- und/oder Immunzelle detektiert wird.
- 25 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 oder 10,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
daß das Verfahren nach Schritt d) einen weiteren Schritt umfaßt, in dem  
die Bindung der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen an or-  
ganspezifische Endothelzellen und/oder an organspezifische extrazellu-  
läre Strukturen detektiert wird, in dem die Bindung der mit dem minde-  
30 stens einen in Schritt d) identifizierten Aminopeptidasen-Inhibitor behan-  
delten Tumor- und/oder Immunzellen an die organspezifischen Endo-

thelzellen und/oder die organspezifischen extrazellulären Strukturen detektiert wird und in dem die detektierten Bindungen verglichen werden.

- 5 12. Verfahren zur Identifikation mindestens eines Inhibitors, der in Kombination mit mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor eine Blockierung einer Polarisierung von invasiven menschlichen oder tierischen Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt, folgende Schritte umfassend:

- 10 a) Detektieren von Oberflächenproteinkombinationen eines Proteinnetzwerkes, die sich auf der Oberfläche der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden, wobei das Proteinnetzwerk bis zu 30 Oberflächenproteine aus einer Gruppe bestehend aus

1. CD4	2. CD8	3. HLA-DR	4. HLA-DQ	5. CD3
6. CD26	7. CD38	8. CD45RA	9. CD16	10. CD57
11. CD56	12. CD7	13. CD54	14. CD58	15. CD138
16. CD13	17. CD62L	18. CD71	19. CD11b	20. CD36
21. CD29	22. CD49d	23. CD18	24. CD49f	25. CD19
26. CD2	27. CD20	28. CD10	29. CD44	30. CD80

15 umfaßt;

- 20 b) Behandeln der oder gleichartiger Tumor- und/oder Immunzellen mit mindestens einem potentiellen Inhibitor, der nicht gegen eine Aminopeptidase gerichtet ist;
- c) Detektieren der Oberflächenproteinkombinationen des Proteinnetzwerkes, die sich auf der Oberfläche der behandelten Tumor- und/oder Immunzellen befinden; und
- 25 d) Vergleichen der in Schritt a) und in Schritt c) detektierten Oberflächenproteinkombinationen, wobei der mindestens eine Inhibitor



5 bei einer Abweichung der in Schritt a) detektierten Oberflächenproteinkombinationen von den in Schritt c) detektierten Oberflächenproteinkombinationen durch mindestens eine Veränderung eines Oberflächenproteins zur Blockierung der Polarisierung der Tumor- und/oder Immunzellen geeignet ist.

13. Verfahren nach Anspruch 12,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
10 daß die oder die gleichartigen Tumor- und/oder Immunzellen in Schritt b) auch mit mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor behandelt werden, wobei die Kombination von dem mindestens einen Inhibitor und dem mindestens einen Aminopeptidasen-Inhibitor bei einer Abweichung der in Schritt a) detektierten Oberflächenproteinkombinationen von den in Schritt c) detektierten Oberflächenproteinkombinationen durch mindestens eine Veränderung eines Oberflächenproteins CD13 die Blockierung der Polarisierung der Tumor- und/oder Immunzellen bewirkt.
- 15 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 oder 13,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
20 daß das Verfahren nach Schritt d) einen weiteren Schritt umfaßt, in dem der mindestens eine in Schritt d) identifizierte Inhibitor oder eine Kombination aus dem mindestens einen in Schritt d) identifizierten Inhibitor und mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor zu mindestens einer polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle zugegeben wird und die weitere Entwicklung der mindestens einen polarisierenden Tumor- und/oder Immunzelle detektiert wird.
- 25 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 14,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
30 daß das Verfahren nach Schritt d) einen weiteren Schritt umfaßt, in dem die Bindung der unbehandelten Tumor- und/oder Immunzellen an organspezifische Endothelzellen und/oder an organspezifische extrazellu-

- 5 läre Strukturen detektiert wird, in dem die Bindung der mit dem mindestens einen in Schritt d) identifizierten Inhibitor oder mit einer Kombination aus dem mindestens einen in Schritt d) identifizierten Inhibitor und mindestens einem Aminopeptidasen-Inhibitor behandelten Tumor- und/oder Immunzellen an die organspezifischen Endothelzellen und/oder die organspezifischen extrazellulären Strukturen detektiert wird und in dem die detektierten Bindungen verglichen werden.

**FIGUR**